

**ÜBER SCHWERE HYPOPROTEINÄMIE
MIT ÖDEMEN
BEI EXSUDATIVER ENTEROPATHIE**

DETLEF KRAUSE

1967

Aus der Medizinischen Klinik der Krankenanstalten der Stadt Bremerhaven
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Fr. Krause
und aus der II. med. Klinik der Universität München,
Ärztlicher Direktor: Prof. Bodechtel

ÜBER SCHWERE HYPOPROTEINÄMIE MIT ÖDEMEN BEI
EXSUDATIVER ENTEROPATHIE

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung
der
Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt
von
Detlef Krause
aus
Bremerhaven

München
1967

Berichterstatter:

Prof. Dr. Dr. G. Bodechtel

Dekan:

Prof. Dr. M. Kiese

Tag der mündl. Prüfung: 21. II. 1967



DER AUFFÄLLIGE BEFUND EINER HYPOPROTEINÄMIE

wird bei den verschiedensten Erkrankungen, die oftmals weder in Pathogenese noch in Ätiologie Gemeinsamkeiten erkennen lassen, erhoben. So ist es bekannt, daß Hypoproteinämie bei verminderter Eiweißsynthese, bei Hyperkatabolismus, bei mangelnder Zufuhr und ungenügender Resorption von Eiweiß entstehen kann. Weiter kommt es häufig bei ausgedehnten Hautverletzungen (z. B. Verbrennungen), chronischen Eiterungen und besonders bei der excessiven Proteinurie der Nephrose zu Eiweißverlusten und damit zur Hypoproteinämie. Abnorm tiefe Serumproteinwerte sind auch bei manchen Erkrankungen des Magens des Dünn- und Dickdarms beobachtet worden. So wurden Hypoproteinämien bei Malignomen des Intestinaltraktes, bei den abdominellen Formen der Lymphogranulomatose und Lymphosarkomatose, bei der Colitis ulcerosa, der chronischen Ileojeunitis, der intestinalen Tuberculose, der Sprue und beim Ménétrier-Syndrom beschrieben (18). Das klinische Bild wird in diesen Fällen durch die jeweilige Grundkrankheit geprägt, während die Hypoproteinämie und das generalisierte Ödem lediglich als Nebebefund zu werten sind.

Nach den neueren Untersuchungen gehören in diese Krankheitsgruppe auch die seltenen Fälle von sogenannter "essentieller Hypoproteinämie", bei denen bisher kein hinreichendes morphologisches Substrat der Störung auffindbar ist. Bei den anatomisch-erkennbaren Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes hat man eine vermehrte Exsudation von Protein in den Magen und in das Darmlumen nachweisen können. Der Eiweißverlust bei den idiopathischen Hypoproteinämien entsteht ebenfalls im Verdauungskanal. Er ist mithin auf einen ähnlichen Mechanismus zurückzuführen, worauf weiter unten noch ausführlich eingegangen werden soll. Während jedoch die Eiweißausschwitzung als Folgeerscheinung einer pathologisch-anatomischen Erkrankung verständlich ist, bleibt sie bei den Kranken ohne faßbares morphologisches Substrat zunächst unklar. Das Problem der "essentiellen Hypoproteinämie" ist damit zum Problem der idiopathischen exsudativen Enteropathie geworden.

Bereits vor ca. 30 Jahren, als mit Hilfe neuerer Untersuchungsmethoden in größerem Ausmaß Bluteiweißbestimmungen in klinischen Laboratorien durchgeführt werden konnten, wurde die essentielle Hypoproteinämie erkannt. Cope und Goadby (6) führten die Verminderung des Gesamteiweißgehaltes auf einen erhöhten Albuminabbau zurück, andere Untersucher nahmen eine verminderte Synthese, verursacht durch eine Atrophie von Leberzellen, an (30). Nonnenbruch (21) kam auf Grund der Ähnlichkeit der Symptomatik mit der des nephrotischen Syndroms zur Annahme einer gleichgearteten Störung und prägte den Ausdruck "Nephrose ohne Nephrose", den er allerdings später widerrief.

Einen wichtigen Beitrag zur Klärung der Pathogenese der sogenannten essentiellen Hypoproteinämie lieferten Albright und Mitarbeiter (2) im Jahre 1949. Durch genaue Stoffwechselbilanzuntersuchungen konnten sie nachweisen, daß keine Störung der Eiweißsynthese vorliegt, daß aber intravenös verabreichtes Albumin zu rasch aus dem Kreislauf verschwindet. Aus diesen Ergebnissen folgerten sie, daß der Hypoproteinämie ein gesteigerter Albuminkatabolismus zugrunde liegen müsse. Man schlug deshalb einige Jahre später die Bezeichnung "hyperkatabole essentielle Hypoproteinämie" vor (26, 28).

Das entscheidende Glied in der pathogenetischen Kette konnten Citrin (5), Steinfield (29), Gordon (11) und Schwarz (26, 27, 28) auffinden. In einem Fall von hyperplastischer Gastritis mit ausgeprägter und recidivierender Hypoproteinämie und Ödemen erbrachte Citrin den Beweis, daß der Eiweißmangelbestand durch einen Übertritt von Plasmaproteinen in den Intestinaltrakt verursacht wurde. Bei seinen Untersuchungen injizierte er intravenös radiomarkiertes Humanalbumin. Bei Prüfung des Magensaftes fand sich daraufhin eine beträchtliche Menge von proteingebundener Radioaktivität. Daraus zog Citrin den Schluß eines Albuminverlustes in den Magen-Darmkanal, der mit den bisher angewandten Methoden unbemerkt bleiben mußte, da die Plasmaproteine durch Digestion und bakterielle Proteolyse schnell abgebaut werden. Die Verwendung von radiomarkiertem Humanalbumin eignet sich daher in der Praxis nicht zur quantitativen Messung des Verlustes.

Diese methodische Unzulänglichkeit wurde von Gordon (11) dadurch verbessert, daß er Humanalbumin durch Polyvinylpyrrolidon ersetzte. Dieser hochmolekulare Plasmaersatzstoff verhält sich nach intravenöser Zufuhr ähnlich wie Albumin, wird jedoch nicht durch Darmfermente angegriffen und abgebaut. Er läßt sich daher quantitativ im Stuhl erfassen. Nach intravenöser Injektion des radiomarkierten Polyvinylpyrrolidons (PVP) zeigten 9 Fälle von sogenannter essentieller Hypoproteinämie eine signifikant über die Norm erhöhte P-V-P-Ausscheidung. Diese Ergebnisse konnten von Jarnum (14) bestätigt werden.

Eine 49-jährige Kranke, die niedrige Serumproteinwerte und ausgesprochene Ödeme zeigte, bot klinisch keine dyspeptischen Erscheinungen. Bei der Laparatomie fand sich jedoch eine diffuse, ödematöse, braunes Pigment enthaltende Aufquellung größerer Jejunalabschnitte. Nach intravenöser Gabe von 131 J PVP wurde dieser Stoff in stark vermehrtem Maße im Stuhl ausgeschieden. Nusslé, Baradun, Martini, Vesin, Dawson und Williams (22, 18, 32, 7) führten die gleichen Versuche bei ähnlich gelagerten Fällen durch und bestätigten im wesentlichen die Ergebnisse von Gordon und Jarnum. Damit war

die Pathogenese der sogenannten "essentiellen Hypoproteinämie", die mithin auf einem Verlust von Eiweiß in den Magen oder Darm beruht, geklärt.

Die erhoffte und von einigen Autoren (11, 32, 29) beschriebene quantitative Messung des Proteinverlustes mit radiomarkiertem PVP ist allerdings immer noch mit Unsicherheitsfaktoren belastet (25). Das Polyvinylpyrrolidon zeigt zwar in seinem physikalisch-chemischen Verhalten Ähnlichkeiten mit den Serumproteinen, unterscheidet sich jedoch in manchen Punkten wesentlich. So besteht vor allem keine exakte Korrelation zwischen den Molekulargewichten des Albumins (ca. 65 000) und des Polyvinylpyrrolidons, dessen Polymere Molekulargewichte zwischen 15- 17 000 aufweisen. Diese Ungenauigkeit versuchte Waldmann dadurch zu beseitigen, daß er statt des PVP mit Chrom markiertes Albumin zur quantitativen Bestimmung des enteralen Eiweißverlustes verwandte. Bei der Verdauung des intravenös injizierten Proteins wird dann das Chrom im Magen abgespalten. Es kann jedoch nicht rückresorbiert werden, da es durch die Salzsäure zu unlöslichem Chromchlorid wird.

Zusammenfassend konnte also durch die Untersuchung Albrights, Citrins und Gordons der Eiweißverlust in den Magen-Darmkanal lokalisiert werden. Damit war der provisorische Terminus "essentielle Hypoproteinämie" hinfällig. Man bezeichnete fortan das Krankheitsbild als Proteindiarrhoe (1), protein-losing Gastroenteropathy (14, 23) oder exsudative Enteropathie (11, 18). Die wesentliche Unterteilung in eine symptomatische und eine exsudative Enteropathie vollzog Martini (18).

Wie anfänglich näher ausgeführt wurde, findet man symptomatische Formen bei vielen pathologisch-anatomischen Erkrankungen des Intestinaltraktes. In jenen seltenen Fällen, bei denen keine Organmanifestation und keine Ursache für den enteralen Eiweißverlust gefunden wird, spricht man von idiopathischer exsudativer Enteropathie, und gerade diese Fälle werfen auf Grund der Uneinheitlichkeit ihres Krankheitsbildes noch manches Problem auf.

In dieser Arbeit soll nun über einen Krankheitsfall von flüchtiger essentieller exsudativer Enteropathie berichtet werden. Um die Vielseitigkeit des klinischen Bildes aufzuzeigen, wird zunächst über ähnliche Fälle aus der vorliegenden Literatur berichtet. Die Auswahl erfolgt nach klinischen Gesichtspunkten und beschränkt sich im wesentlichen auf vergleichbare Fälle.

1958 beschrieb Giardet (10) einen 15-jährigen normal entwickelten Jungen, der besonders am rechten Bein recidivierende elephantiasisartige Ödeme aufwies. Die Ödemkrankheit war im Alter von 2 Jahren im Anschluß

an eine Pockenimpfung aufgetreten und bestand seit dieser Zeit. Die anfängliche klinische Untersuchung ließ keine Störung im Eiweißhaushalt erkennen. In den folgenden Jahren hatte der Junge mit Ausnahme der recidivierenden Ödematose - sie trat in fast regelmäßigen Abständen alle 3 Monate auf und verschwand dann wieder - keine Beschwerden. Vom 10. Lebensjahr ab lokalisierte sich das Ödem dann besonders auf das rechte Bein und nahm enorme Ausmaße an. Zwischenzeitliche Klinikaufenthalte brachten keine wesentliche Besserung. Bei der zuletzt durchgeführten Untersuchung fand sich als einziger abnormer Befund außer der Ödematose ein verändertes Serumproteinbild, wie aus der angeführten Tabelle hervorgeht:

	1. 8. 57	13. 8.	24. 8.	30. 0.	15. 10.
Gesamtprot.	4,09	4,1	4,6	4,1	4,3
Albumin	39,8%	43%	56,5%	45,5%	43,3%
α 1 Glob.	7,1	4	6,4	8,5	8,9
α 2 Glob.	15,1	20	14,3	16,1	21,7
β Glob.	17,6	11	14,4	15,9	16,7
γ Glob.	20,2	22	8,4	14,5	9,4

Erwähnenswert ist noch, daß der Patient nicht an gastrischen Erscheinungen oder Durchfällen litt und daß die Leberbiopsie und die Radiologie des Magen-Darm-Traktes regelrechte Befunde aufzeigten.

Martini (18, 17) hat dann 4 Fälle von essentieller exsudativer Enteropathie veröffentlicht.

Ein 27-jähriger Patient hatte eine lange Vorgeschichte, aus der ein Typhus im Alter von 13 Jahren mit anschließender bedrohlicher nekrotisierender Dünndarmentzündung erwähnenswert ist. Weiterhin litt der Kranke unter einer mit Ikterus einhergehenden recidivierenden Pancreatitis. Bei der Klinikaufnahme 1957 wurde über Beschwerden von Seiten des Verdauungstraktes geklagt, die als Gastro-duodenitis gedeutet wurden. Im Anschluß daran wurden an Beinen, am Bauch, an Penis und Scrotum und im Gesicht rasch zunehmende Ödeme beobachtet, die auf eine starke Hypoproteinämie zu beziehen waren. Mehrmaliger Klinikaufenthalt und eine Therapie mit Humanalbumininfusionen blieben erfolglos. Bei der Wie-

deraufnahme 1959 war die Ödematose noch ausgeprägter. Die Elektrophoresen ergaben in den Jahren 1958 und 1959 folgende Werte:

	März 58	Juni 58	Nov. 58	Sept. 59
Ges. EW	3,2	2,9	2,9	4,6
Albumin	46	37	40	52
Glob. α_1	19	22	10	9,3
Glob. α_2			14	9,8
Glob. β	16	17	20	15
Glob. γ	19	24	16	13,3

Die Magen und Jejunumbiopsie zeigte eine mäßige chronische Entzündung, die Laparaskopie und Leberbiopsie ergaben eine postnekrotische Lebercirrhose und einen chronisch entzündlichen Umbau des periportalen Bindegewebes. Die übrigen blutchemischen Untersuchungen lagen im Bereich der Norm.

Der Zustand des Kranken besserte sich dann laufend unter der Medikation von Durabolin und Humanalbumininfusionen, die Ödeme verschwanden. Es kam zu einer langsamen stetigen, jedoch echten Gewichtszunahme. Unter dauernden Gaben von 10 bis 20 g Humanalbumin pro Woche stieg das Serumprotein dann an:

	Okt. 59	Dez. 59	April 60	Juni 60	Jan. 62	Dez. 62
Ges. EW	4,6	4,6	4,9	4,6	6,1	7,2

Eine 37-jährige Frau wies seit 1953 zunächst langsam zunehmende Beinödeme, später auch generalisierte Ödeme auf. Der Blutproteinspiegel bewegte sich um einen Wert von 4 g %. Er besserte sich allerdings unter 10 g Humanalbumininfusion pro Woche kaum:

	Jan. 60	Juli 60	Febr. 62	Nov. 62
Ges. EW	4,0	4,4	4,6	4,75

Die klinische Untersuchung brachte keinen Hinweis auf eine cardiale, renale oder hepatische Genese der Hypoproteinämie. Oberbauchbeschwerden, Durchfälle oder sonstige abdominellen Erscheinungen bestanden nicht. Interessant war lediglich das Ergebnis einer Dünndarmbiopsie, die eine leichte entzündliche Infiltration der Darmschleimhaut ergab.

Weiterhin beschrieben Martini u. a. den Fall eines 25-jährigen Patienten, der seit frühester Kindheit an einer ödematösen Schwellung und Erysipelinfection der Unterschenkel litt. Die Ödeme nahmen im Laufe der Jahre stark an Umfang zu und griffen auch auf Oberschenkel und Scrotum über. Bei der Klinikaufnahme 1961 ergab sich eine Hypoproteinämie von 4 g % und ein deutlich pathologischer Ausfall des PVP-Testes. Die Biopsie des Magens und des Duodenums zeigten eine chronisch interstitielle Gastritis und eine Ödematös entzündlich infiltrierte Duodenalschleimhaut. Unter Humanalbumininfusionen und laufender diuretischer Medikation (Aldactone, Esidrix) konnten die Ödeme beherrscht und das Allgemeinbefinden gebessert werden. Der Gesamteiweißgehalt jedoch hielt sich bei Werten zwischen 4,8 - 5,0 g %.

Eine andere Beobachtung bei einem 50-jährigen Patienten ließ Martini auf einen möglichen pathogenetischen Mechanismus aufmerksam werden. Es fanden sich bei der Dünndarmbiopsie dieses Kranken Anzeichen von Erweiterungen der Lymphgefäße im Sinne einer Lymphangiectasie. Die Serumproteinwerte dieses Patienten bewegten sich in den letzten 10 Jahren zwischen 3,5 - 4,5 g %. Da andere zu Eiweißverlusten neigende Erkrankungen klinisch sicher ausgeschlossen werden konnten, kam Martini zu dem Schluß, daß durch die Abflußbehinderung im Lymphgefäßsystem ein Übertritt von Plasmaproteine in das Darmlumen begünstigt wurde und grenzte diese Erkrankung als "Enteropathia lymphangectatica" ab. Diese Hypothese wurde inzwischen durch zahlreiche Beobachtungen gesichert (27, 34). Martini macht nun diesen pathogenetischen Mechanismus für alle vier zitierten Fälle von exsudativer Enteropathie verantwortlich, schließt aber die Möglichkeit der Existenz von anderen essentiellen Formen nicht aus.

Einen weiteren interessanten Fall von Hypoproteinämie mit Ödemen beschreiben Märki und Wuhrmann (19). Es handelt sich dabei um einen 50-jähri-

gen Kranken, der seit 5 Monaten unter Oberbauchbeschwerden, starker Gewichtsabnahme und anschließend an Ödemen der Unterschenkel leidet. Sichere makroskopische Veränderungen im Magen-Darm-Kanal fehlen. Die histologische Untersuchung ergibt eine hypertrophische plasmacelluläre Entzündung der Magen- und Dünndarmschleimhaut. Klinisch ist mit Ausnahme der Hypoproteinämie und Ödemen kein Befund auffällig. Die Elektrophorese bietet folgendes Bild:

Ges. EW	Alb.	α_1	α_2	β	γ Glob.
3,8	46,8	8,3	13,6	15,6	15,7

Trotz massiver Plasma-, Blut- und Aminosäureinfusionen bleibt der Serumproteinwert zunächst tief und steigt erst nach langer Eiweiß-Substitutionstherapie auf 6,44 g % an. Nach einem Recidiv, wobei die Gesamteiweißwerte auf 4,5 g % abfallen, kommt es dann unter Prednisontherapie zu einer vollständigen Heilung innerhalb von 3 Wochen.

In einer sehr interessanten Arbeit berichtet Waldmann (34) unter anderem über 3 Fälle von akuter kurzdauernder Hypoproteinämie. Nur bei einem Patienten dieser Gruppe konnten der Albuminumsatz und die PVP-Ausscheidung gemessen werden. Die anderen beiden Kranken zeigten keine klinisch vergleichbare Symptomatik und einen ähnlichen Verlauf. Bevor man jedoch genauere Studien über den Eiweißumsatz anstellen konnte, waren beide Patienten genesen. Der andere Kranke, ein 11-jähriger Junge, bekam im Anschluß an eine akute Gastroenteritis ausgeprägte Ödeme und eine schwere Hypoproteinämie. Während der etwa 6 Wochen dauernden aktiven Phase der Erkrankung wurde eine erhöhte Ausscheidung im Stuhl festgestellt. Eine röntgenologische Untersuchung des Abdomens ergab außer unspezifischen Veränderungen im Sinne einer ödematösen Schwellung des Dünndarms keinen auffälligen Befund. Unter symptomatischer Therapie besserte sich das Befinden des Patienten rasch. Eine nach der Genesung durchgeführte Dünndarmbiopsie erbrachte regelrechte Verhältnisse. Über ähnliche Fälle referierten Hertzog (12), Wyngaarden (36), Ulstrom (31) und Ehrengut (9).

Bei dem in der Medizinischen Klinik Bremerhaven beobachteten Krankheitsfall handelt es sich um ein 15-jähriges Mädchen, Karin R., das am 29. 6. 1963 in die Klinik aufgenommen wurde. Es gab an, daß es aus gesunder Familie stamme und außer einer Appendicitis 1961 nie ernstlich krank gewesen sei. Die jetzige Erkrankung begann am 10. 6. 1963. Das junge Mädchen verspür-

te Appetitlosigkeit, Übelkeit, Brechreiz und Druck in der Magengegend. Gleichzeitig hatte es ein ausgeprägtes subjektives Krankheitsgefühl. Später kam es dann zu Durchfällen und Magenkrämpfen. Nachdem diese Beschwerden langsam abklangen, schollen dann am 26. 6. die Beine, die Augenlider, die Finger und der Bauch an. Der hinzugezogene Arzt wies die Kranke daraufhin in die Klinik ein.

Sie befand sich in einem ausreichenden Allgemeinzustand und guten Ernährungszustand. An beiden Fußrücken, Unterschenkel, an den Fingern, den Handrücken und an den Lidern waren ausgeprägte Ödeme vorhanden. Das Abdomen war aufgetrieben, die Bauchdecken waren gespannt, so daß ein Ascites wahrscheinlich war. Druckschmerzhaftigkeit oder Resistenzen konnten nicht festgestellt werden. Leber, Milz und Nieren waren nicht tastbar vergrößert und nicht druckempfindlich. Palpable Lymphdrüsenanschwellungen ließen sich nicht nachweisen. An Herz, Lungen und Nervensystem wurde kein krankhafter Befund erhoben.

Die Laboruntersuchungen erbrachten folgende Werte:

Urin: Eiweiß, Zucker negativ, Urobilinogen $\emptyset$ / +, Urobilin $\emptyset$, Sediment einzelne Leukocyten, das spez. Gewicht schwankte zwischen 1008-1018, Blutdruck 120/70 auch bei späteren Kontrollen normal

Rest N 23,1 mg %

Harnstoff 25,8 mg %

Blutbild: Hb 100 %, F.J. 0,99, Ery 5 Mill., Leuko 5 400 Eos. 2, Stab. 5, Segment 52, Lympho 39, Mono 2, BSG max 12/20

Cholesterin i. Ser. 163 mg %

Die sog. Rheumateste: ARS 320 E, C Reakt. Prot. neg. LatexTest neg.

Gesamt-Lipoide 580 mg %, Lipoidphosphor 9,7 mg %, Phospholipide 228 mg %
Na 3,42 mg %, K 18,2 mg %, Ca 8,2 mg %

Serumlabilitätsproben: Bilirubin 0,44 mg %, Thymoltest 2,14 Mc. L. E., Cadmiumsulfat $\emptyset$, Takata-ara 1-1

SGOT und SGPT im Bereich der Norm

Bakteriologische Stuhluntersuchung: Salmonella neg., Stigella neg.

Die Morosche Probe war negativ.

Magensafthöchstwerte: Gesamtcitrität 54, freie HCL 34.

Elektrophorese:

	Ges. EW	Alb.	α_1	α_2	β	γ Glob.
7.7.63	2,0	50	12	10	18	10
17.7.63	3,98	43,3	9,2	16,6	14,5	13,4
(Kontrolluntersuchung im Hygienischen Institut Bremen)						
31.7.63	4	61	7	10	15	7
12.8.63	4,72					
26.8.63	6,45	56	6	9	13	16
10.9.63	7,04	58	7	8	9	19
1. Nachuntersuchung 1965:						
10.5.65	7,45	51	8	12,4	13,6	15
2. Nachuntersuchung 1966:						
28.6.66	7,4	55	7,6	8,4	10	19

Serumlabilitätsproben am 28.6.66: Ges. Bilirubin 0,62 mg %, Cadmiumsulfat $\emptyset$, Thymoltest 1,38 Mc. L.E., Takata 1-1,

Blutbild: Hb 102 %, Ery 5.00, Leuko 6 600, unauffällige Differenzierung, BSG 5/13

Urin: Eiweiß $\emptyset$, Zucker $\emptyset$, spez. Gewicht 1026, Ubg $\emptyset$ +, Ubl $\emptyset$, Bil. $\emptyset$, Sediment: o.B.

Röntgen: Thorax und Herzfernaufnahme o.B.. Bei der Magendurchleuchtung fanden sich kein Anhalt für vergrößerte Schleimhautfalten oder für ein Ulcus. Abdomenleeraufnahme und i.v. Pyelogramm unauffällig.

Bei einer Laparaskopie entleerten sich zunächst 30 ccm einer weißlich opaleszierenden Flüssigkeit. Die normal große Leber zeigte im Bereich des

rechten Lappens Kapselverdickungen. Ihre Farbe war rötlich-bräunlich. Bei der Ableuchtung des Abdomens fanden sich an der ventralen Seite zweier unterer Dünndarmschlingen hyperämische Bezirke mit betont rosa Färbung. Entzündliche Veränderungen mit Knötchenbildung im Sinne einer spezifischen Erkrankung waren nicht vorhanden.

Beurteilung: Zustand nach Perihepatitis.

Im Ascitespunktat waren keine Tuberkulosebakterien nachweisbar und auch die Hohnkultur zeigte kein Wachstum. Nachdem eine cardiale, renale oder hepatogene Genese der Hypoproteinämie ausgeschlossen werden konnte, wurde per exclusionem die Diagnose essentielle exsudative Enteropathie gestellt. Auf eine genauere Messung des Eiweißverlustes durch intravenöse Injektion von radio-markiertem PVP mußte verzichtet werden, da die schwere Hypoproteinämie sich innerhalb kurzer Zeit normalen Werten näherte.

Die Kranke wurde symptomatisch mit eiweißreicher Diät, einigen Humanalbumininfusionen, Multibionta und Primobolan Depot behandelt. Unter dieser Therapie erholte sich das junge Mädchen schnell. Die ödematösen Schwellungen gingen zurück. Das Serumeiweiß stieg langsam, aber stetig bis zum 12. 8. auf 4,7 g % an. Trotz Absetzen aller therapeutischer Maßnahmen, mit Ausnahme der eiweißreichen Diät, kletterte der Serumproteingehalt in den nächsten 4 Wochen bis zum Tag der Entlassung am 12. 9. 1963 auf einen Wert von 7,04 g % an. Bei Nachuntersuchungen am 5. 5. 1965 und am 14. 6. 1966 ergaben sich im wesentlichen die gleichen Befunde wie bei der Entlassung im Jahre 1963. Ödeme und Ascites waren nicht nachweisbar und haben nach Angaben der Patientin nicht mehr bestanden.

Bei Wohlbefinden der Patientin fanden wir am 5. 5. 65 eine normale Elektrophorese (Alb. 59, α_1 5,5, α_2 9, β 12,5, γ 14) bei einem Gesamteiweiß von 7,45 g %. Die Nachuntersuchung 1966 zeigte ähnliche Werte. Auch die übrigen Laboruntersuchungen fielen normal aus.

Zusammenfassung:

Ein 15-jähriges bis dahin gesundes Mädchen erkrankte plötzlich unter Durchfällen und Magenkrämpfen. Generalisierte Ödeme traten auf. Es bestand eine ausgeprägte Hypoproteinämie. Die Diagnose einer essentiellen exsudativen Enteropathie wurde gestellt. Unter entsprechender Therapie erholte sich die Patientin schnell. Mehrere Nachuntersuchungen ergaben keine Änderung gegenüber dem Entlassungsbefund.

Autor	Alter	Geschl.	Beginn	Ödeme	Ascites	Ges. EW	Besondere Organbefunde	Verlauf	Therapie
Jonssen et al 1950	19 M	♂	18 M	+	+	2, 6-4, 8	interstitielle Leberfibrose	Tetanie Exitus	Aminosäuren Protein Plasma
Hertzog et al 1950	2 M	♂	2 Wo	+	Ø	1, 92-6, 5		Tetanie Heilung	Serumalbumin
Wyngaarden et al J. 1952	3 1/2 J.	♂	41 M	+	+	3, 1-6, 53		Heilung	salzarme Kost
Ehrendt W. 1954	9 J	♂	Ge- burt	+	+	2, 1-3, 5	Leberfunktionsproben vorübergehend gestört	Besserung	Albumin Protein Leberextrakte
Ullstrom et al 1956	4 Ki. unter 9 M	♂ +	1-7 M n. Geb.	+		3, 0-6, 1 2, 7-5, 7 3, 1-5, 0 2, 6-6, 35	Anämie	Heilung	normale Ernährung

Autor	Alter	Geschl.	Beginn	Ödeme	Ascites	Ges. EW	Besondere Organbefunde	Verlauf	Therapie
Corbeel et al 1954	8 Wo	♀	2 Wo nach Geb.	+	+	1, 92-6, 5	Hodenvergrößerung=Ödem Augenödeme Anämie	Heilung	Albumingabe Ca Salzarm
Giardet et al	15 J	♂	2 J.	+	+	4, 0, 4, 3		Ödeme blieben, Hypoproteinämie	
Martini et al 1963	27 J	♂	25 J	+	+	2, 9-7, 2	Nekrotisierende Dünndarmentzünd.	Heilung	Eiweißdiät Humanaalbumin i. v.
	37 J	♀	30 J	+	Ø	4, 0-4, 75	Dünndarmschleimhaut entzündlich infiltriert		Diurese Humanaalbumin
	25 J	♂	20 J	+	Ø	4, 0-4, 8		Rückbildung d. Ödeme	

Fortsetzung: Tabellarische Zusammenstellung

Autor	Alter	Geschl.	Beginn	Ödeme	Ascites	Ges. EW	Besondere Organbefunde	Verlauf	Therapie
Martini et al 1963	50 J	♂	17 J	+	+	3, 9-4, 6	Lymphangiectasie		
Märki Wuhrmann 1961	50 J	♂	35 J	+		2, 8-5, 1	Magen-Dünndarmentzündung n. einem Rezidiv	Heilung	Plasma Aminosäuren Blutinfusionen
Citrin et al 1957	37 J	♀	35 J	+		2, 8-5, 1	massive Magenschleimhautwulstung	Exitus	eiweißreiche Diät
Eigener Fall	15 J	♀	15 J	+	+	2, 0-7, 04	atypische Hepatitis Perihepatitis Enteritis	Heilung	Humanalbumin Eiweiß Diät

DISKUSSION:

Ödeme und eine Hypoproteinämie gehören zur Symptomatik, die bei langdauernden und chronischen Erkrankungen des Intestinaltraktes auftreten kann. Bei diesen symptomatischen exsudativen Gastroenteropathien ist der vermehrte Eiweißverlust im Magen- und Darmlumen durch die Grundkrankheit - einen schweren destruierenden Schleimhautschaden mit folgender verstärkter Proteindurchlässigkeit- verständlich.

Schwieriger ist nun die Erklärung der Entstehung von echten idiopathischen exsudativen Gastroenteropathien. Wesentlich ist bei letztgenannten Erkrankungen noch eine Differenzierung in langwierige prognostisch ungünstig zu beurteilende Fälle und in kurzdauernde spontan ausheilende Hypoproteinämien.

Martini macht, wie bereits angedeutet, folgenden pathogenetischen Mechanismus ursächlich für die "essentiellen Hypoproteinämien" verantwortlich. Er fand bei einem Kranken Erweiterungen der intestinalen Lymphgefäße. Die daraus resultierende Lymphstauung soll den Austritt von Plasmaprotein in das Magen-Darm-Lumen begünstigt haben. Bei den anderen 3 Fällen von idiopathischer exsudativer Enteropathie konnten Lymphangiektasien nicht sicher nachgewiesen werden. Einschränkend ist in diesem Zusammenhang allerdings zu bemerken, daß die Diagnose "intestinale Lymphangiektasien" schwierig zu stellen ist. Häufig treten nämlich weder klinisch sichere Zeichen noch pathologisch anatomisch verwertbare Befunde auf. Auch röntgenologisch sind keine charakteristischen Veränderungen nachweisbar. Sogar durch eine negative Biopsie kann das Vorliegen einer Lymphangiektasie nicht ausgeschlossen werden, da diese nicht alle Darmabschnitte gleichmäßig befallen muß. In einem Fall erbrachte nicht einmal die Obduktion mit genauester Inspektion des Dünndarms einen Anhaltspunkt für eine Erweiterung der subserösen Lymphgefäße. In diesen Fällen wird von Martini auf die Möglichkeit hingewiesen, daß eine unspezifische Lymphadenitis mit anschließender Obliteration der Lymphwege als Ursache für die Hypoproteinämie in Frage kommen könne. Auch wird diskutiert, daß eine einfache Druckerhöhung im Lymphsystem, gepaart mit einer angeborenen Lymphgefäßwandschwäche als Erklärung für das fehlende morphologische Substrat des Eiweißverlustes dienen kann.

In diesem Sinne wären dann die Beobachtungen von Waldmann, Homburger und Petermann zu deuten, die ein gehäuftes familiäres Auftreten von essentieller Hypoproteinämien mitteilten (13, 34). Nachdem die Ergebnisse Martinis in den wesentlichen Punkten durch andere Arbeitsgruppen be-

stätigt wurden, bezeichnete man diese, bisher unter dem Namen essentielle exsudative Enteropathien beschriebenen Fälle, als Enteropathia lymphangiectatica (18, 34, 22, 27).

Damit ist das Krankheitsbild der essentiellen exsudativen Enteropathie eingengt und genauer definiert worden. Es bleibt jedoch fraglich, ob damit das unbefriedigende Adjektiv essentiell in diesem Zusammenhang völlig verbannt ist, ob also die intestinale Lymphangiectasie als Ursache für alle idiopathischen Formen anerkannt werden kann. Wie läßt sich beispielsweise der vorübergehende schwere enterale Eiweißverlust im Anschluß an eine ansonsten unauffällige Gastroenteritis erklären, und warum kommt es bei einer doch so häufigen Erkrankung, wie die akute Gastroenteritis sie darstellt, so extrem selten zu einer hochgradigen Hypoproteinämie, die zudem nach wenigen Wochen ohne spezifische Therapie spontan ausheilen kann. In diesem Zusammenhang muß zunächst darauf hingewiesen werden, daß der Darm im Albuminkatabolismus und Plasmaproteinhaushalt eine wichtige Rolle spielt. Unter physiologischen Bedingungen vollziehen sich nach Marini (18) und Baradun (3) 30 - 50 % des täglichen Albuminabbaues durch Ausscheidungen in Magen und Dünndarm. Märki und Wuhrmann (19) geben sogar Werte bis 75 % an.

Normalerweise besteht zwischen dem physiologischen Eiweißverlust durch den Intestinaltract und der Synthese von Albumin und einem Teil der Globuline in der Leber ein Gleichgewicht. Dieses kann nun empfindlich gestört sein, einerseits durch eine verminderte Synthese von Albuminen und α - und β -Globulinen in der Leber, andererseits durch einen vermehrten Proteinverlust über den Magen-Darm-Kanal und drittens wie es in den fünfziger Jahren eine Reihe von Autoren vermuteten (12, 36) und mit Isotopenmarkierung (31) auch bewiesen, durch einen erhöhten Eiweiß-(vor allem Albumin)abbau. So ist es verständlich, daß sich bei "idiopathischen Hypoproteinämien" häufig außer gastrischen Symptomen recht erhebliche Leberveränderungen finden. Meist handelt es sich um Strukturveränderungen im Sinne einer Fettfiltration, nicht selten wurden aber auch akute und chronische Hepatitiden beobachtet (18, 30, 31). Französische Autoren sahen interlobulär Lymphozyten und Plasmazellinfiltrate, andere beobachteten Leberzellatrophien (12). Schwierig ist es zu entscheiden, ob diese häufig mit normalen Leberfunktionsproben einhergehenden Hepatopathien als Primärerkrankung ganz oder teilweise für die Hypoproteinämie verantwortlich zu machen sind oder ob sie als Folgeerscheinung der Dünndarmerkrankung, die zur Hypoproteinämie führt, zu werten sind. Die meisten Autoren neigen zur letztgenannten Möglichkeit. Diese Annahme besteht bei einer primären langwierigen Dünndarmerkrankung sicher zu recht. Bei

den passagären idiopathischen exsudativen Enteropathien sind nachweisbare Leberveränderungen als eine von mehreren Ursachen zu berücksichtigen. Die Hepatopathie kann sich dann in einem verminderten Proteinsynthesemaximum auswirken. Die Leber, die normalerweise gering vermehrte Eiweißverluste durch den Intestinaltract ausgleichen könnte, ist nach der Schädigung nicht mehr in der Lage, den erhöhten Proteinverlust zu kompensieren.

Martini (17), Nonnenbruch (21), Jarnum und Petersen (14) heben in ihren Arbeiten besonders die milchige, chylöse Beschaffenheit der Ascitesflüssigkeit hervor. Diese Trübung geht auf einen hohen Lipoidgehalt zurück und spricht für eine Affektion des intestinalen Lymphsystems, z. B. im Sinne einer unspezifischen Lymphadenitis. Diese Beobachtung fand auch in unserem Falle wieder eine Bestätigung. Es entleerten sich bei der Laparoskopie 30 ccm einer weißlich opaleszierenden Flüssigkeit. Der Eiweißgehalt war nicht erhöht. Dies stimmt mit anderen Berichten überein (12). Ein allergisch bedingter Kapillarschaden (fehlende Eosinophilie) ist unwahrscheinlich. Auf Grund dieses Ergebnisses und durch die vergleichbaren Resultate von Martini, Jarnum u. a. kamen wir zu der Ansicht, daß es bei unserer Patientin im Anschluß an die Gastroenteritis zu einer akuten Lymphadenitis gekommen ist, und daß diese eine nicht unwesentliche Rolle bei der Entstehung der Hypoproteinämie gespielt hat.

Bevor versucht werden soll, die in unserem Fall unsächlich verantwortlich zu machenden Faktoren zusammenhängend darzustellen, sollen noch einige andere wichtige Gesichtspunkte der Erkrankung beleuchtet werden. Einheitlich sind bis auf wenige uns bekannte Ausnahmen (5, 25) die Angaben über einen normalen oder erniedrigten Blutcholesterinspiegel bei exsudativer Enteropathien. Auch in unserem Fall- Blutcholesterinwerte zwischen 110 bis 180 mg % - wurde diese Erfahrung bestätigt.

Das elektrophoretische Proteinogramm des enteralen Eiweißverlustes ist in charakteristischer Weise verändert. Im Unterschied zum nephrotischen Syndrom, bei dem bevorzugt kleinmolekulare Proteine elektiv durch die Nierenglomerula ausgeschieden werden, fehlen im Serumeiweißbild Zeichen dieser Filterselektion. Das Elektrophoresediagramm weicht nicht sehr stark von der Norm ab, d. h. alle Proteinfraktionen sind in charakteristischer Weise mitbetroffen (19).

Manche Autoren legen besonderen Wert auf die Albuminverminderung (20), andere Untersucher heben eine niedrige γ Globulinkonzentration hervor (24, 33, 4, 14). Es wird jedoch nie von einer excessiven α_2 Globulinver-

mehrung, wie sie das nephrotische Syndrom charakterisiert, berichtet. Nach Ansicht von Wuhrmann und Märki kommen bei einem enteralen Proteinverlustsyndrom keine α_2 Globulinspiegel über 16 % und kaum δ Globulinfractionen unter 17 % vor, so daß allein auf Grund der Elektrophorese die Diagnose eines enteralen Eiweißverlustes erlaubt ist. Auch gehören zur Nephrose Proteinurie, erhöhte Cholesterin- und Fibrinogenspiegel im Blut, Symptome, die beim "enteralen Eiweißverlust" nicht beobachtet werden. Wuhrmann und Märki führen die unterschiedliche Proteinfraktionsverminderung des nephrotischen Syndroms und der exsudativen Enteropathie auf einen anderen Mechanismus zurück. Sie vertreten die Hypothese, daß die Membran, welche die Proteine beim Übertritt in den Urin passieren, sich als anders verhält, als diejenige, durch welche die Eiweißstoffe in das Darmlumen austreten. Diese Erklärung berücksichtigt einen wichtigen Unterschied zwischen beiden Erkrankungen nicht. Beim nephrotischen Syndrom sind die mit dem Urin ausgeschiedenen Proteine für den Organismus definitiv verloren, beim enteralen Eiweißverlust kommt es jedoch zu einer Verdauung der Eiweißmoleküle mit anschließender Rückresorption der dabei entstandenen Aminosäuren. Diese werden der Leber im Überschuß erneut angeboten. In der Leber kommt es dann zu einer bevorzugten und gesteigerten Synthese von niedrigmolekularen Plasmaproteinen. So ist es also auch denkbar, daß die Membran in Niere und Magen-Darmtract nach gleichen Gesetzmäßigkeiten arbeitet, und daß die im Vergleich zum nephrotischen Syndrom veränderte Proteinfraktion beim enteralen Eiweißverlust auf einer vermehrten Synthese bestimmter Plasmaproteine basiert. Eine endgültige Stellungnahme ist zur Zeit noch nicht möglich, doch ist es wahrscheinlich, daß beide Mechanismen - also eine besondere Membranwirkung im Intestinaltractus wie auch eine bevorzugte Synthese mancher Proteine in der Leber - eine Rolle für die Entstehung der charakteristisch veränderten Elektrophorese beim enteralen Eiweißverlust spielen.

Bei unserer Patientin kam es ähnlich wie bei der Beobachtung von Waldmann im Anschluß an eine fulminante akute Gastroenteritis zu dem schweren enteralen Proteinverlust und zu der ausgeprägten Hypoproteinämie. Der Magen konnte zwar als Ort des Eiweißverlustes nicht durch entsprechende Tests gesichert werden, denn das Befinden der Patientin besserte sich zu schnell. Da jedoch alle vorliegenden neueren Publikationen den Eiweißverlust der sogenannten "idiopathischen Hypoproteinämien" auf den Intestinaltractus lokalisieren, kann auch in unserem Fall ein enteraler Proteinverlust postuliert werden. Im Verlauf der akuten Gastroenteritis ist es dann zu einer unspezifischen Lymphadenitis gekommen. Bei der Laparoskopie wurden ein Zustand nach Perihepatitis und eine fraglich atypische Hepatitis diagnostiziert.

Wahrscheinlich haben alle drei Faktoren - die Gastroenteritis, die aufgepfropfte Lymphadenitis und eine klinisch atypische Hepatitis - durch einen Summationseffekt zu der exsudativen Enteropathie mit folgender Hypoproteinämie geführt. Durch die Schädigung und Quellung der Magenschleimhaut ist diese eiweißdurchlässiger als normalerweise geworden. Die Lymphadenitis führte zu einer geringgradigen Transsudation von Proteinen in die freie Bauchhöhle und damit zu dem milchigen Ascites. Wie dieser Austritt über das Lymphsystem zustande kommt, ist heute noch unklar. Die geringgradige Hepatitis könnte sich im Sinne einer mangelnden Kompensation des vermehrten enteralen Eiweißverlustes ausgewirkt haben.

Nach dem Versuch einer Klärung von Ätiologie und Pathogenese der sogenannten "essentiellen Hypoproteinämie" verdienen besonders ihre Prognose und therapeutische Beeinflussung Beachtung. Eine Heilung wurde bei jenen symptomatischen Erkrankungen erzielt, bei denen die auslösende Ursache, z. B. eine umschriebene operativ entfernbare Geschwulst oder ein sonstiges der Therapie gut zugängliches Magendarmleiden (z. B. colitis ulcerosa), als Eiweißverlustquelle ausgeschaltet werden konnte.

So berichten Schwartz und Jarnum (26) über zwei Patienten mit einer Enteritis regionalis und schwerer Hypoproteinämie, die nach operativer Behandlung völlig normale Serumproteinbilder aufwiesen. Ähnliche therapeutische Erfolge mit chirurgischen Maßnahmen sind beim Ménétrier-Syndrom, bei Strikturen, Stenosen und Fisteln des Darms, beim Magencarcinom und bei der Colitis ulcerosa beschrieben worden. Eine internistische Therapie ist bei den Magen-Darm-Krankheiten, bei denen die Exsudation von Eiweiß nicht aus einer umschriebenen Läsion erfolgen, angezeigt. Sie muß sich auf symptomatische und diätetische Maßnahmen beschränken und bleibt häufig erfolglos. Zu relativ günstigen Ergebnissen führt eine Dauersubstitutionstherapie mit Humanalbumin, die mit diuretischen Mitteln zur Ödembehandlung kombiniert wird. Bemerkenswert ist allerdings, daß diese Behandlung über viele Jahre durchgeführt werden muß und sehr kostspielig ist (18).

Anders verhalten sich Prognose und therapeutische Maßnahmen bei den vorübergehenden akuten exsudativen Enteropathien. So kam es bei unserer Kranken, ähnlich den Patienten von Waldmann, Hertzog, Ehrengut, Wyngaarden und Ulstrom nach schwerem Krankheitsbeginn zu einer erstaunlich raschen Genesung mit Normalisierung des Serumeiweißes. Die Besserung beruht nicht auf einer spezifischen Therapie, kam es doch auch nach Absetzen der symptomatischen Maßnahmen zu einer weiteren spontanen Ausheilung. Die Prognose einer solchen vorübergehenden Störung darf man wohl als günstig ansehen.

Zusammenfassung:

Es wird ein Fall von vorübergehender spontan ausheilender exsudativer Enteropathie bei einem jungen 15-jährigen Mädchen geschildert. Die Erkrankung begann mit einer akuten Gastroenteritis. Pathogenese, Klinik, Diagnostik und Therapie dieses Krankheitsbildes werden erörtert. Ein ursächlich für die schwere Hypoproteinämie verantwortliches morphologisch gesichertes Substrat konnte nicht nachgewiesen werden. Hypothetisch wurden mehrere sich summierende Erkrankungen - eine im Verlauf einer akuten Gastroenteritis entstandene Lymphadenitis und eine unterschwellige Hepatitis - für den kurzzeitig excessiv gesteigerten enteralen Eiweißverlust verantwortlich gemacht. Eine spezifische Therapie ist bei diesen passagären Störungen nicht erforderlich. Die Prognose ist, wie aus dem über drei Jahre beobachteten Verlauf hervorgeht, günstig.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Aebersold, J., Bianchi R., Kluthe R., von Muralt G., Poretti G.,
Riva G.
Schweiz. med. Wschr. 90, 1458 (1960)
- 2) Albright F., Bartter F. C., Forbes A. P.
Trans. Amer. Phys. 62, 204 (1949)
- 3) Baradun S., Nusslé D., Witschi H. P., Buser F.
Schweiz. med. Wschr. 92, 316, 353 (1962)
- 4) Bernheim M., Francois R., Bianco E., Gilly E.
Pediat. 10, 507 (1955)
- 5) Citrin Y., Sterling K., Halsted J. A.
New Engl. J. med. 257, 906 (1957)
- 6) Cope C. L., Goadby H. K.
Lancet 1935/I, 1038
- 7) Corbeel L., Malbrain H., De Visscher M.
Acta Paediat. Belg. 8, 337 (1954)
- 8) Dawson A. M., Williams R., Williams H. S.
Brit. med. J. 1961/II, 667
- 9) Ehrengut W.
Zeitschr. f. Kinderh. 141, 74 (1954)
- 10) Giardet D., Frei J., Grandguillaume P., Borel Cl., Dorta T.
Schweiz. med. Wschr. 1284, 51 (1958)
- 11) Gordon R. S.
Lancet 1959/I, 325
- 12) Hertzog F. V., Faust O. A., Albany N. Y.
J. Pediat. 36, 641 (1950)
- 13) Homburger F., Petermann M. L.
Blood 4, 1085 (1949)
- 14) Jarnum S., Petersen V. P.
Lancet 1961 I, 417
- 15) Jones C. G.
Lancet 1949/I, 651

- 16) Jonsson B. J., Lagercrantz V.
Acta Paediat. 39, 165 (1950)
- 17) Martini G. A., Strohmeyer G., Bünger P.
Dtsch. med. Wschr. 15, 586 (1960)
- 18) Martini G. A., Dölle W., Petersen F., Treske V., Strohmeyer G.
Internist 6, 197 (1963)
- 19) Märki H., Wuhrmann F.
Schweiz. med. Wschr. 91, 1521 (1961)
- 20) Mülke G., Zeisel H.
Arch. Kinderheilk. 162, 71 (1960)
- 21) Nonnenbruch W.
Klin. Wschr. 21, 805 (1942)
- 22) Nusslé D., Baradun S., Witschi H. P., Käser H., Bettex M.,
Giardet P.
Helv. paediat. acta suppl. X 16 (1961)
- 23) Parkins R. A.
Lancet 1960/II 1366
- 24) Petermann H. D., Otto L.
Arch. Kinderheilk. 173, 258 (1966)
- 25) Schick B., Greenbaum J. W.
J. Pediat. 27, 241 (1945)
- 26) Schwartz M., Jarnum S.
Lancet 1959 I 327
- 27) Schwartz M., Jarnum S.
Dan. med. bull. 8, 1, (1961)
- 28) Schwartz M., Thomsen B.
Brit. med. J. 1957 I 14
- 29) Steinfield J. L., Davidson J. D., Gordon R. S., Greene F. E.
Amer. J. med. 29, 405 (1960)
- 30) Thomsen W. H., Mc Quarrie J., Reil E. T.
J. Pediat. 9, 604 (1936)
- 31) Ulstrom R. A., Smith N. J., Heimlich E. M.
Diseas. Childr. 92, 219 (1956)

- 32) Vesin P., Blanpin O., Julien C., Giboudeau J., Renault H.,
Cattan R.
Bull. Soc. Méd. Paris 75, 826 (1959)
- 33) Vesin P., Paolaggi J., Blanpin O., Domart A., Cattan R.
Bull. Soc. Méd. Paris 308 (1958)
- 34) Waldmann T.A., Steinfield J.L., Dutcher T.F., Davidson J.D.,
Gordon R.S. jr.
Gastroenterology 41, 197 (1961)
- 35) Waldmann T.A.
Lancet 1961/II 121
- 36) Wyngaarden J.B., Crawford J.D., Chamberlain H.R., Lever W.F.
Pediatrics 9, 729 (1952)
- 37) Young W.F., Levin B., Fowler J.F., Miles J.M.
Lancet 1959/II 85

L e b e n s l a u f

Am 23. 12. 1942 wurde ich in Rendsburg als Sohn des Professors für Innere Medizin, Dr. med. Franz Krause, und seiner Ehefrau Dr. med. Mathilde Krause, geb. Zimmermann, geboren. Die Volksschule besuchte ich in Klein-Wittensee bei Eckernförde, wohin meine Mutter im Kriege evakuiert wurde, während mein Vater Soldat war. Anfang 1949 zogen meine Eltern nach Bremerhaven. Dort besuchte ich das Gymnasium, das ich im März 1961 mit Reifezeugnis verließ. Nach 2 Semester Studium in Freiburg legte ich das Vorphysikum ab. Nach dem 5. Semester bestand ich das Physikum in Erlangen. Das erste klinische Semester studierte ich in Düsseldorf, danach wechselte ich an die Universität München, an der ich am 25. 1. 1967 das medizinische Staatsexamen mit der Gesamtnote "sehr gut" bestanden habe.

